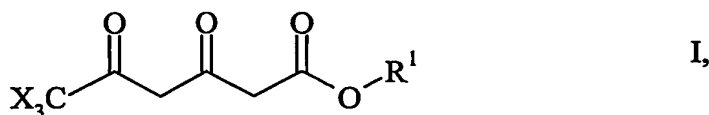


Verfahren zur Herstellung von 6,6,6-Trihalo-3,5-dioxohexansäureestern

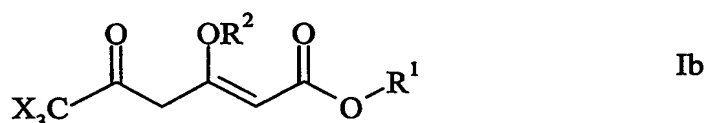
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6,6,6-Trihalo-3,5-dioxohexansäureestern der Formel

5



sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren
oder

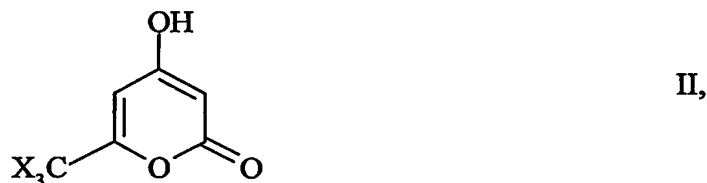
10 deren Enolethern der Formel



sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren

15 worin die Substituenten X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom sind und worin R^1 jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl, sowie R^2 Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl bedeuten, ausgehend von Pyranonen der Formel

20



worin X die oben genannte Bedeutung hat.

25 6,6,6-Trihalo-3,5-dioxohexansäureethylester der Formel I werden beispielsweise zur Herstellung von Herbiziden und Agrochemikalien (JP-A-06-049039) eingesetzt.

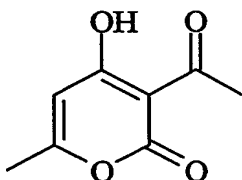
Bekannte Verfahren zur Synthese von substituierten Tricarbonylverbindungen mit einer 3,5-Dioxohexansäureester-Grundstruktur gehen beispielsweise von Acetessigsäureethylester aus, der in THF mit Benzoesäureethylester in Gegenwart von KH/BuLi (WO-A-94/11361),
30 oder in THF mit einem hochsubstituierten 3-Oxopentansäureamid in Gegenwart von NaH/BuLi (WO-A-02/055519) kondensiert wird.

Ein Verfahren zur Herstellung von 6,6,6-Trifluor-3,5-dioxohexansäure-*tert*-butylester aus Trifluoressigsäure-(2,2,2-trifluorethyl)ester und Acetessigsäure-*tert*-butylester ist in WO-A-02/02547 offenbart.

- 5 Eine weitere alternative Herstellungsverfahren für substituierte Tricarbonylverbindungen verläuft über die Ringöffnung eines Pyranons, wie beispielsweise der Dehydracetsäure, die mittels $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ in Methanol in 3,5-Dioxohexansäuremethylester übergeführt wird (Batelaan, J.G., *Synthetic Commun.* 1976, 6, 81–83).
- 10 Diese bekannten Methoden haben den Nachteil, dass kostspielige Reagentien wie BuLi verwendet werden.

Aus Solladié, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 2371–2379 ist bekannt, dass die Ringöffnung von Dehydracetsäure der Formel

15



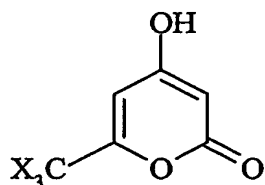
- zur Tricarbonylverbindung möglich ist, jedoch zur Abspaltung des Acetyl-Substituenten führt, der zuvor während der Synthese eingeführt wurde. Ein Masseverlust wirkt sich jedoch bei industrieller Prozessführung nachteilig auf die Rentabilität eines Verfahrens aus.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung eines einfachen Verfahrens zur Herstellung von 6,6,6-Trihalo-3,5-dioxohexansäurealkylestern sowie deren Enolen und
- 25 Enolethern, das leicht zugängliche Pyrone als Ausgangsverbindungen nutzen kann.

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe durch das Verfahren gemäss Patentanspruch 1 gelöst.

Es wurde gefunden, dass Verbindungen der Formel

30

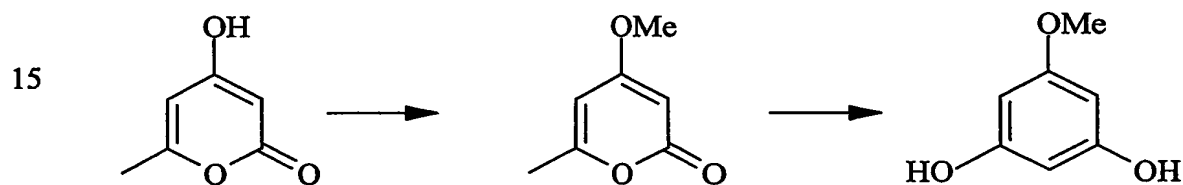


II,

worin die Substituenten X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom bedeuten, nach Umsetzung der Hydroxygruppe in eine Ethergruppe und nachfolgender Öffnung des Pyranringes mit einem Metallalkoholat abhängig von den weiteren Reaktionsbedingungen Verbindungen der Formel I oder deren Enolether der Formel Ib in guter Ausbeute liefern.

- 5 Das vorliegende Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass bei der Ringöffnung kein Massenverlust entsteht und die Zahl der im Grundgerüst enthaltenen Kohlenstoffatome erhalten bleibt.

- 10 Das erfindungsgemässe Verfahren ist überraschend, da bekannt ist, dass sich 4-Hydroxypyran-2-on durch Umsetzung mit Natriummethanolat nicht in die offenkettige Tricarbonylverbindung überführen lässt, sondern gemäss untenstehender Reaktionsgleichung, zuerst an der Hydroxygruppe methyliert und anschliessend der Pyranonether in ein Phloroglucinderivat übergeführt wird (Effenberger, F. et al., *Chem. Ber.* 1984, 117, 3270–3279).



Die sich im erfindungsgemässen Verfahren ergebende Ringöffnung konnte somit nicht erwartet werden.

20

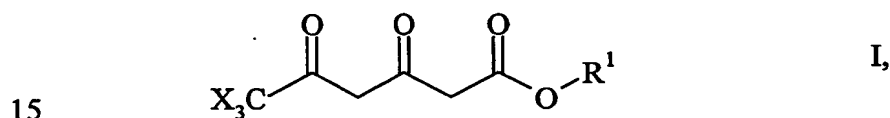
Die Ausgangsverbindungen der Formel II des erfindungsgemässen Verfahrens sind leicht zugänglich. So lässt sich beispielsweise 4-Hydroxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on durch Umsetzen von Trifluoressigsäure mit Keten herstellen.

- 25 Unter Alkyl wird hier und im Folgenden insbesondere eine, gegebenenfalls mit Halogen substituierte, lineare oder gegebenenfalls verzweigte Gruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl.
- 30 Unter Cycloalkyl wird hier und im Folgenden insbesondere eine cyclische Gruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl.

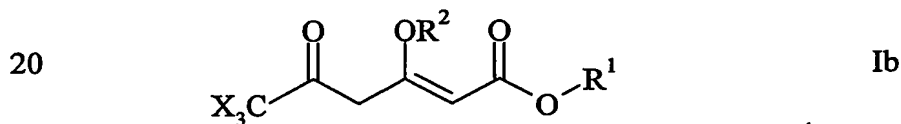
Unter Aryl wird hier und im Folgenden insbesondere eine, gegebenenfalls mit Alkyl und oder Halogen substituierte, aromatische Gruppe mit 6 oder 8 Kohlenstoffatomen verstanden, wie beispielsweise Phenyl, *p*-Tolyl oder Naphthyl.

- 5 Unter Aralkyl wird hier und im Folgenden insbesondere eine mit einer Arylgruppe substituierte Alkylgruppe wie beispielsweise Phenylethyl verstanden, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält, und die Arylgruppe eine, gegebenenfalls mit Halogen substituierte, aromatische oder heteroaromatische Gruppe mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, wie beispielsweise Phenyl, Naphthyl, 2- oder 3-Furanyl, 2- oder 3-Thiophenyl oder 2-, 3- oder
10 4-Pyridinyl.

In dem erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren
oder
deren Enolethern der Formel



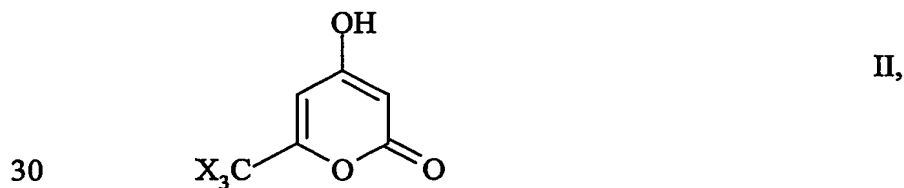
sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren

worin die Substituenten X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom sind und

worin R¹ jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl, sowie R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl

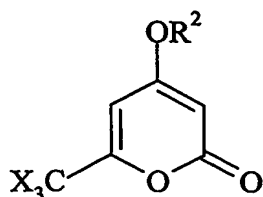
25 oder Benzyl bedeuten,

werden Verbindungen der Formel



worin X vorstehend genannte Bedeutung hat, durch Reaktion der Hydroxygruppe mit einer Verbindung der Formel (R²O)₂SO₂ oder einer Verbindung der Formel Y-R², worin Y Tosyl,

Chlor, Brom oder Iod bedeutet und worin R^2 jeweils die oben genannte Bedeutung hat, in eine Verbindung der Formel



III,

worin R^2 und X die genannten Bedeutungen haben,

übergeführt und der Pyranonring des Reaktionsproduktes anschliessend durch Umsetzung mit einem Metallalkoholat der Formel $R^1O^- \frac{1}{n} M^{n+}$, worin R^1 die oben genannte Bedeutung hat und M^{n+} ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation und $n=1$ oder 2 bedeutet, abhängig von den weiteren Umsetzungsbedingungen zu Verbindungen der Formel I oder Ib geöffnet wird.

Geeignete Reagenzien für die erfindungsgemässe Herstellung von Verbindungen der Formel III sind beispielsweise Dimethylsulfat, Diethylsulfat, Methyljodid, Ethylbromid, Methyltosylat, Ethyltosylat, Phenyltosylat, Allylchlorid, Allylbromid, Benzylchlorid oder Benzylbromid.

In den Metallalkoholaten der Formel $R^1O^- \frac{1}{n} M^{n+}$ bedeutet M^{n+} vorzugsweise Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} oder Ca^{2+} .

Wenn dem Reaktionsgemisch aus Verbindungen der Formel III nach erfolgter Zugabe des Metallalkoholats eine starke Säure zugesetzt ($pH < 1$) und das Gemisch weiter umgesetzt wird, sind Verbindungen der Formel I und deren Enole erhältlich. Bei diesem Verfahren wird der Rest R^2 abgespalten.

Wenn dem Reaktionsgemisch aus Verbindungen der Formel III nach erfolgter Zugabe des Metallalkoholats eine schwache oder gar keine Säure zugesetzt und das Gemisch weiter umgesetzt wird, sind Enolether der Formel Ib und deren Enole erhältlich. Bei dieser Verfahrensvariante bleibt der Rest R^2 erhalten.

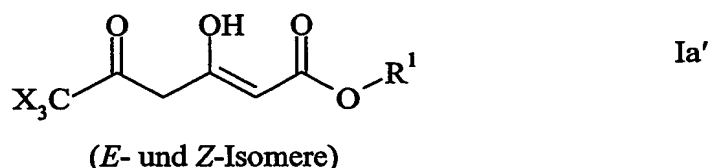
Die Enolether der Formel Ib lassen sich nach Zusatz starker Säuren und unter stark sauren Bedingungen unter Abspaltung des Restes R^2 in schlechten Ausbeuten ebenfalls in Verbindungen der Formel I und deren Enole überführen.

Unter starken Säuren werden im erfindungsgemässen Verfahren beispielsweise HCl, HBr, HI, H₂SO₄, Trifluoressigsäure oder Festkörpersäuren wie beispielsweise saure Zeolithe wie H-ZSM-5 oder saure Schichtsilikate verstanden.

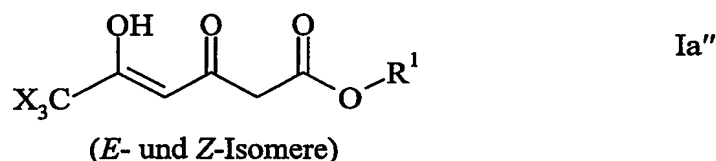
Unter schwachen Säuren werden im erfindungsgemässen Verfahren beispielsweise Essigsäure und wässrige verdünnte Säuren von HCl, H₃PO₄ oder H₃SO₄ oder die Zugabe von starken Säuren nach vorheriger Zugabe von Wasser verstanden.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel III in Verbindungen der Formel I übergeführt, worin X Fluor und R¹ C₁₋₈-Alkyl bedeutet, wobei der Rest R² abgespalten wird. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet R¹ C₁₋₄-Alkyl. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist R¹ Methyl.

Als Verbindungen der Formel I werden im erfindungsgemässen Verfahren auch die entsprechenden Enole wie beispielsweise der Formeln



oder

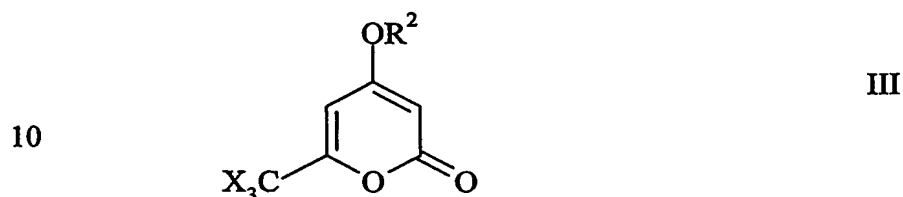


einzelnen oder als Gemisch verstanden und sind durch die Erfindung mit umfasst. Die Gleichgewichtsverteilung von Verbindungen der Formel Ia zu ihren Enolformen (als E- und Z-Isomere), wird durch verschiedene Einflüsse wie beispielsweise das Lösungsmittel, die Temperatur oder gegebenenfalls durch protonierende oder deprotonierende Zusätze beeinflusst. Nach Kugelrohrdestillation liegt beispielsweise Verbindung Ia mit X = Fluor und R¹ = Methyl ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur überwiegend als Monoenol der Formel Ia' vor.

Die Enole von Verbindungen der Formel I unterscheiden sich untereinander durch die enolisierte Carbonylgruppe und die Lage und Orientierung der entstehenden Doppel-

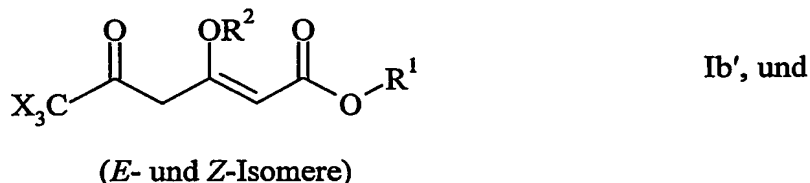
bindung(en). Enolisiert werden können die Carbonylgruppen an C³ und/oder C⁵. Es können dabei jeweils eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C²/C³, C³/C⁴, C⁴/C⁵ oder konjugierte Doppelbindungen zwischen C²/C³ und C⁴/C⁵ vorliegen, wobei die Doppelbindungen ausserdem in *E*- oder *Z*-Konfiguration vorliegen können. Die Enole liegen
 5 meist als Gemische mehrerer Formen vor.

Von der Erfindung mit umfasst sind ebenfalls Verbindungen der Formel

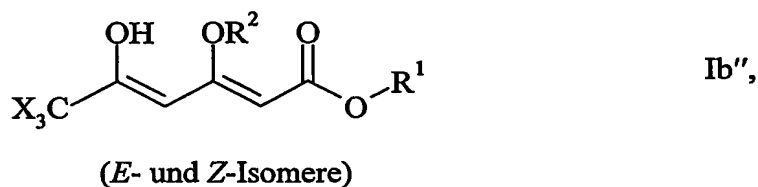


worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br bedeutet und worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist.

15 Ebenfalls mit von der Erfindung umfasst sind Enolether der Formel



20 und deren Enolen wie beispielsweise



25 worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br bedeutet, und worin R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl ist, sowie worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist. Die Verbindungen der Formel Ib können, ebenso wie die vorstehend beschriebenen Verbindungen der Formel I, als *E*- und/oder *Z*-Isomere vorliegen. Abhängig von den äusseren Bedingungen kann allerdings nur noch die Carbonylgruppe an C⁵ enolisiert werden. Anzahl
 30 und Lage der resultierenden Doppelbindungen an C²/C³ und/oder C⁴/C⁵ entsprechen den *E*- und *Z*-Isomeren der Enole der Verbindungen der Formel I.

3,3,3-Trihalo-3,5-dioxohexansäurealkylester können nach oben beschriebenem Verfahren aus 4-Methoxy-6-trihalomethyl-pyran-2-onen hergestellt werden. Vorzugsweise wird 6,6,6-Trifluor-3,5-dioxohexansäuremethylester aus 4-Methoxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on hergestellt.

5

Beispiele

Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens, ohne dass darin eine Einschränkung zu sehen ist.

10

Beispiel 1

4-Methoxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on (III; R^2 = Methyl, X = Fluor)

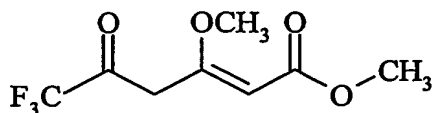
Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on (3,0 g, 17 mmol) in Aceton (50 mL) wurden Natriumcarbonat (1,35 g, 13 mmol) und Dimethylsulfat (2,17 g, 17 mmol) gegeben. Die Mischung wurde während 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen filtriert. Nach dem Einengen des Filtrats wurden 2,9 g rohes Produkt als braunes Öl erhalten. Durch Kristallisation aus Hexan konnte 4-Methoxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on (2,74 g, 14 mmol, 83%) als farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 61 °C erhalten werden.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H).

Beispiel 2

6,6,6-Trifluor-2-methoxy-5-oxo-2-hexensäuremethylester (Ib; R^1 = R^2 = Methyl, X = Fluor)

25



sowie deren Enole und *E*- und *Z*-Isomere

Eine Lösung von 4-Methoxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on (2,7 g, 14 mmol) in einer methanolischen Magnesiummethanolatlösung (8,5% $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, 8,36 g, 8 mmol) wurde während 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde eingengt, in Wasser und Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase durch Zugabe von verdünnter Salzsäure auf pH 5 gebracht. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und eingengt. Es

30

wurde 1,5 g rohes Produkt als gelbes Öl erhalten. Kugelrohrdestillation bei 0,04 mbar und ca. 160 °C ergab 6,6,6-Trifluor-3-methoxy-5-oxo-2-hexensäuremethylester (1,50 g, 6,6 mmol, 48%) als leicht gelbes Öl.

Daten der Hauptverbindung:

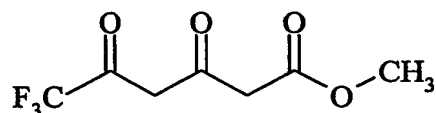
- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (Resonanzlinien der Enolform Ib, ohne *E/Z*-Bestimmung): 6,05 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

^{19}F -NMR (386 MHz, DMSO- d_6) δ : -76,8.

MS: 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Beispiel 3

6,6,6-Trifluor-3,5-dioxohexensäuremethylester (I; R^1 = Methyl, X = Fluor)



- 15 sowie deren Enole und *E*- und *Z*-Isomere

Eine Lösung von 4-Methoxy-6-trifluormethyl-pyran-2-on (10 g, 52 mmol) in einer methanolischen Magnesiummethanolatlösung (8,5% $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, 62,8 g, 61 mmol) wurde während 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit konzentrierter wässriger HCl (25,5 g, 250 mmol) versetzt und weitere 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend abgekühlt und unter Vakuum auf ca. 20% des Ausgangsvolumens eingeeengt. Der Rückstand wurde mit jeweils 10 mL Methylenchlorid und Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Kugelrohrdestillation bei 0,04 mbar und ca. 160 °C ergab 6,6,6-Trifluor-3,5-dioxohexensäuremethylester (2,8 g, 13 mmol, 26%) als leicht gelbes Öl.

- 25 Daten der Hauptverbindung:

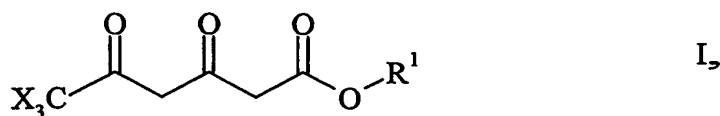
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (Resonanzlinien der Enolform Ia', ohne *E/Z*-Bestimmung): 6,0 (br, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (Resonanzlinien der Enolform Ia', ohne *E/Z*-Bestimmung): 181,6 (s), 167,7 (s), 116,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ 286 Hz), 95,9 (t), 52,0 (q), 49,7 (t), C-3 nicht erkennbar.

- 30 MS: 212 (M^+).

Ansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren

worin X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom bedeutet und worin R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine

10 Verbindung der Formel



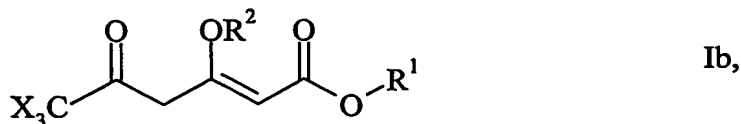
15 worin X die genannte Bedeutung hat, zunächst durch Reaktion der Hydroxygruppe mit einer Verbindung der Formel $(\text{R}^2\text{O})_2\text{SO}_2$ oder einer Verbindung der Formel $\text{Y}-\text{R}^2$, worin Y Tosyl, Chlor, Brom oder Iod bedeutet und worin R^2 jeweils die oben genannte Bedeutung hat in eine Verbindung der Formel



worin R^2 Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist und X die genannte Bedeutung hat, übergeführt wird, und diese anschliessend durch Umsetzung mit einem Metallalkoholat der Formel $\text{R}^1\text{O}^- \frac{1}{n} \text{M}^{n+}$, worin R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl und M^{n+} ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation und $n = 1$ oder 2 bedeutet, und weitere Behandlung mit einer starken Säure zu Verbindungen der Formel I und/oder deren Enole umgesetzt wird.

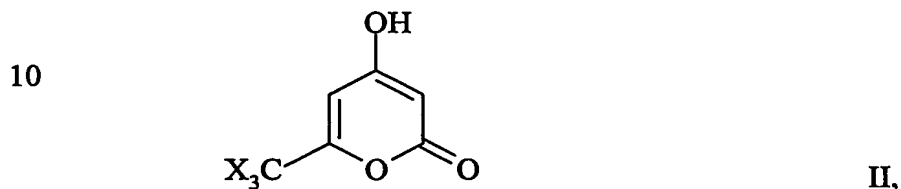
25

2. Verfahren zur Herstellung von Enolethern der Formel

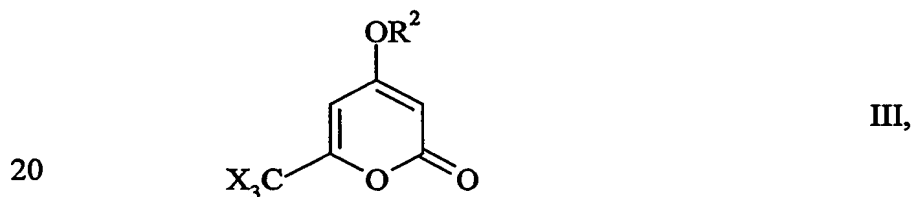


5 sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren

worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br und worin R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl, sowie R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel

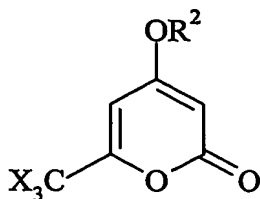


worin X die genannte Bedeutung hat, zunächst durch Reaktion der Hydroxygruppe mit einer Verbindung der Formel (R²O)₂SO₂ oder einer Verbindung der Formel Y-R², worin Y Tosyl, Chlor, Brom oder Iod bedeutet und worin R² jeweils die oben genannte Bedeutung hat in eine Verbindung der Formel



worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist und X die genannte Bedeutung hat, übergeführt wird, und diese anschliessend durch Umsetzung mit einem Metallalkoholat der Formel R¹O⁻ $\frac{1}{n}$ Mⁿ⁺, worin R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl und Mⁿ⁺ ein Alkali- oder Erdalkalimetallkation und n = 1 oder 2 bedeutet, und gegebenenfalls weitere Behandlung mit einer schwachen Säure zu Enolethern der Formel Ib und/oder deren Enolen umgesetzt wird.

3. Verbindungen der Formel

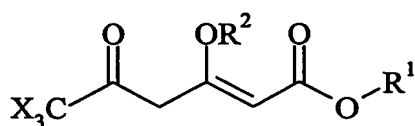


III,

5

worin X jeweils unabhängig voneinander F, Cl oder Br bedeutet und worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist.

4. Verbindungen der Formel



Ib,

10

sowie deren Enolen und *E*- und *Z*-Isomeren

worin X jeweils unabhängig voneinander Fluor, Chlor oder Brom bedeutet, und worin

15

R¹ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl ist, sowie worin R² Alkyl, Cycloalkyl, Allyl oder Benzyl ist.